

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant : Giorgio Soldani
Serial No.: 10/677,389
Filed: October 2, 2003
Title: ELASTOMERIC MATERIAL AND PROCESS FOR
THE PREPARATION THEREOF
Docket No.: 36159

LETTER

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

Enclosed is a certified copy of European Patent Application No. 02425600.0; the priority of which has been claimed in the above-identified application.

Respectfully submitted,

PEARNE & GORDON LLP

By

John P. Murtaugh, Reg. No. 34226

1801 East 9th Street, Suite 1200
Cleveland, Ohio 44114-3108
(216) 579-1700

Date: 11-3-03

I hereby certify that this correspondence is being deposited with the United States Postal Service as first class mail in an envelope addressed to: Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 on the date indicated below.

John P. Murtaugh

Name of Attorney for Applicant(s)

Nov. 3, 2003

Date

Signature of Attorney

100

100



**Europäisches
Patentamt**

**European
Patent Office**

**Office européen
des brevets**

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterlagen stimmen mit der ursprünglich eingereichten Fassung der auf dem nächsten Blatt bezeichneten europäischen Patentanmeldung überein.

The attached documents are exact copies of the European patent application described on the following page, as originally filed.

Les documents fixés à cette attestation sont conformes à la version initialement déposée de la demande de brevet européen spécifiée à la page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

02425600.0

Der Präsident des Europäischen Patentamts;
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

R C van Dijk



Anmeldung Nr:
Application no.: 02425600.0
Demande no:

Anmeldetag:
Date of filing: 04.10.02
Date de dépôt:

Anmelder/Applicant(s)/Demandeur(s):

Integrated Biomaterial & Cell Technologies
S.R.L.
Via Aposazza, n. 2
40128 Bologna
ITALIE

Bezeichnung der Erfindung/Title of the invention/Titre de l'invention:
(Falls die Bezeichnung der Erfindung nicht angegeben ist, siehe Beschreibung.
If no title is shown please refer to the description.
Si aucun titre n'est indiqué se referer à la description.)

Elastomeric material, process for preparation and use thereof

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed /Priorité(s)
revendiquée(s)
Staat/Tag/Aktenzeichen/State/Date/File no./Pays/Date/Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation/International Patent Classification/
Classification internationale des brevets:

C08G18/00

Am Anmeldetag benannte Vertragstaaten/Contracting states designated at date of
filing/Etats contractants désignées lors du dépôt:

AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE SK TR

MATERIALE ELASTOMERICO, PROCEDIMENTO DI PREPARAZIONE E RELATIVO IMPIEGO.

5 La maggior parte dei pazienti affetti da malattia vascolare
aterosclerotica periferica e/o da patologie cardiache come l'ischemia
coronarica necessita di condotti vascolari sostitutivi per ristabilire la
continuità vascolare o di sostituti valvolari per ripristinare la funzione
valvolare cardiaca.

10 Per quanto riguarda i condotti vascolari, sino ad oggi, nessun sostituto
sintetico biologico è stato in grado di approssimare le caratteristiche del
condotto vascolare nei viventi.

15 I sostituti vascolari realizzati in materiali sintetici meccanicamente
resistenti, come ad esempio il politetrafluoroetilene (Teflon®), il
politetrafluoroetilene espanso (ePTFE) ed il polietilenetereftalato
(Dacron®) sono tuttora i più utilizzati grazie al loro buon successo
come condotti vascolari di grande diametro.

20 Questi materiali sono impiegati, ad esempio, nella sostituzione della
aorta addominale dove i diametri sono intorno ai 10 mm. Tuttavia, per
sostituzioni di diametri inferiori l'apertura del condotto (arteria) può
risultare compromessa e non soddisfacente.

25 La causa di insuccesso più frequente, dell'insuccesso nell'utilizzo di
protesi vascolari di piccolo calibro, è dovuta alle deformazioni
trombotiche che si possono generare all'interfaccia sangue-superficie
interna della protesi e allo sviluppo di iperplasia intimale in
corrispondenza delle anastomosi, con proliferazione e migrazione di

cellule muscolari e conseguente occlusione del vaso.

Per queste ragioni, nella comune procedura chirurgica del "by-pass" aorta-coronarico che riguarda vasi con diametro intorno ai 3 mm di diametro, vengono generalmente utilizzati i vasi sanguigni autologhi, come la vena safena o l'arteria mammaria interna.

Tuttavia, in una buona percentuale di pazienti la vena safena o altre vene non possono essere utilizzate a causa di patologie preesistenti o perché già utilizzati in precedenza.

Pertanto, rimane la necessità di poter disporre di un nuovo materiale che non presenti gli inconvenienti della tecnica nota. In particolare, rimane la necessità di poter disporre di un nuovo materiale in grado di poter consentire la preparazione di condotti vascolari e di sostituti valvolari, di piccolo diametro, biocompatibili, emocompatibili e biostabili nei confronti dei tessuti viventi.

Uno degli scopi della presente invenzione è quello di fornire un nuovo materiale per la preparazione di condotti vascolari o di sostituti valvolari privi di controindicazioni una volta impiantati all'interno di un organismo vivente.

Un altro scopo della presente invenzione è quello di fornire un materiale biocompatibile, emocompatibile e biostabile per la preparazione di condotti vascolari e sostituti valvolari di piccolo diametro..

Questi scopi ed altri ancora che risulteranno chiari dalla descrizione dettagliata che segue sono stati raggiunti dalla Richiedente la quale ha selezionato un materiale elastomerico per la preparazione di condotti

vascolari o sostituti valvolari.

Pertanto forma un primo oggetto della presente invenzione un materiale elastomerico comprendente un selezionato polidialchilsilossano ed un poliuretano, le cui caratteristiche sono riportate nell'unità rivendicazione indipendente.

Forma un altro oggetto della presente invenzione un procedimento per la preparazione di un materiale elastomerico comprendente un selezionato polidialchilsilossano ed un poliuretano, le cui caratteristiche sono riportate nella unità rivendicazione indipendente.

Forma un altro oggetto della presente invenzione l'impiego di detto materiale elastomerico per la preparazione di condotti vascolari e condotti valvolari.

Altre forme di realizzazione preferite dalla presente invenzione sono descritte nell'unità rivendicazione dipendente.

Ulteriori caratteristiche tecniche, ed i vantaggi del trovato, risulteranno maggiormente evidenti nella descrizione dettagliata che segue.

Il materiale elastomerico, oggetto della presente invenzione, presenta specifiche caratteristiche che lo rendono utile per l'impiego in campo medico.

Il materiale elastomerico, oggetto della presente invenzione, si ottiene a partire da due componenti (reagenti).

Un primo componente è un poliuretano ed il secondo componente è un silicone, un polidialchilsilossano.

I poliuretani mostrano proprietà elastomeriche. I poliuretani possiedono caratteristiche fisiche-meccaniche quali buona resistenza all'abrasione,

facilità di lavorazione (estrusione), e buona compatibilità tissutale simili agli elastomeri siliconici.

Sfortunatamente, i poliuretani impiegati fino ad oggi mostrano un fenomeno di biodegradazione che avviene una volta che il materiale è impiantato a contatto con i tessuti.

D'altra parte, i siliconi mostrano buone caratteristiche di biocompatibilità come emocompatibilità (bassa attivazione delle piastrine e fattori di coagulazione) e una prolungata biostabilità nelle applicazioni biomedicali.

I polimeri siliconici presentano proprietà elastomeriche.

Gli elastomeri siliconici sono costituiti da polimeri lineari con un elevato peso molecolare.

Tuttavia, sebbene i siliconi hanno una eccellente resistenza alle alte temperature ed una buona flessibilità alle basse temperature la loro resistenza meccanica è molto più bassa rispetto a quella dei poliuretani.

Il materiale elastomerico, oggetto della presente invenzione, presenta delle specifiche proprietà che risultano essere un ottimo compromesso tra le migliori proprietà dei poliuretani e le migliori proprietà dei siliconi.

Nel materiale elastomerico oggetto della presente invenzione il contenuto di silicone migliora la emocompatibilità del poliuretano e le proprietà di biostabilità del poliuretano, mentre, il contenuto del poliuretano migliora le caratteristiche di compatibilità tissutali del componente elastomerico siliconico.

Le proprietà del materiale elastomerico, oggetto della presente

invenzione, sono ottenute dalla selezione dei componenti, dalla selezione dei rapporti stechiometrici di detto primo componente e secondo componente e dalle particolari condizioni di reazione impiegate nella sintesi del materiale elastomerico.

5 Il materiale elastomerico presenta una rete (reticolazione) polimerica interpenetrante (interpenetrating) tra il silicone e il poliuretano.

Detto primo componente è un poliuretano e detto secondo componente è un silicone.

10 Un poliuretano è ottenuto da una reazione di sintesi tra un monomero alcool ed un monomero isocianato.

Preferibilmente, si possono impiegare poliuretani fluorurati.

Inoltre, è possibile impiegare copoliuretani particolarmente copoliuretani a blocchi o segmentati. I poliuretani possono essere scelti tra i poliuretani alifatici segmentati o tra i poliuretani aromatici segmentati

15 Preferibilmente, i polimeri impiegati nella presente invenzione dovrebbero avere buone proprietà elastomeriche così come buona biocompatibilità ed emocompatibilità.

Preferibilmente, i polimeri dovrebbero avere una buona solubilità e stabilità a punti di ebollizione relativamente bassi ed una buona miscibilità con i solventi a base acquosa.

20 Vantaggiosamente, detto primo componente è scelto tra i polietere-uretani o, alternativamente, tra poliesteri-uretani.

Ad esempio il poliuretano impiegato nella presente invenzione può essere scelto tra i poliuretani alifatici. Il poliuretano alifatico è preparato
25 ad esempio a partire da un diisocianato ed un poliolo. Il diisocianato è

scelto, ad esempio, tra 1,2-diisocianato etano, 1,5-diisocianato pentano, esametilene diisocianato, metano diisocianato pentano, 1,9-diisocianato nonano, 1,8-diisocianato ottano, 1,4-diisocianato butano, 4,4'-metilenbiscicloesil diisocianato, lisina diisocianato, 1,4-transcicloesano diisocianato, dimetildiisocianato silano, dietildiisocianato silano.

Il diisocianato sopra riportato è fatto reagire con un polioli avente un peso molecolare compreso da 500 a 10.000 scelto, ad esempio, tra poli(etilene adipato), poli(tetra-metilene adipato), poli(1,4-(cicloesildimetilene adipato), poli-(esametilene ossalato), poli(esametilene glutarato), poli(caprolattone), poli(tetrametilene ossido), poli(etilene ossido), poli(1,2-propilene ossido).

Detto secondo componente è un silicone.

Preferibilmente, silicone scelto tra i polisilossani.

Preferibilmente, il polisilossano è scelto tra i polidialchilsilossani.

Vantaggiosamente, il polidiachilsilossano è un polidimetilsilossano (PDMS).

Il polidimetilsilossano presenta quattro gruppi terminali, due per ciascuna estremità, parte terminale della catena.

Ognuna della quattro porzioni terminali può essere bloccata con un gruppo acetossi.

Preferibilmente, il polidimetilsilossano presenta da uno a quattro gruppi acetossi (silicone funzionalizzato).

Vantaggiosamente, polidimetilsilossano presenta quattro gruppi acetossi, due per ciascuna porzione terminale della catena.

Il materiale elastomerico, oggetto della presente invenzione, è ottenuto da una reazione tra un polietere uretano (alifatico o aromatico) o da un poliestere uretano (alifatico o aromatico) il quale è fatto reagire con un silicone funzionalizzato.

5 Il silicone funzionalizzato appartiene ad una classe di composti siliconici che presentano una catena (backbone) PDMS (polidimetilsilossano) modificata chimicamente ad offrire specifici siti reattivi sulle catene/porzioni terminali o, alternativamente, in specifici pendagli.

Questi gruppi reattivi/funzionali sono scelti tra idrossi (-OH); metossi (CH₃O-); etossi (CH₃CH₂O-); etossi (CH₃CO₂-); epossidi (CH₂CHO-); acetossici (CH₃COO-); carbossici (COOH); amino (-RNH₂) ed altri.

10 I gruppi reattivi presenti sulla catena del silicone possono formare un legame con i gruppi funzionali presenti sul backbone del componente poliuretano e possono reagire anche attraverso loro stessi dando luogo ad un materiale elastomerico poliuretanico siliconico (IPN) (IPN =
15 interpenetrating polymeric network).

Ad esempio, una classe di PDMS testati dalla Richiedente sono scelti tra i siliconi aventi una viscosità compresa da 300 a 400, ad esempio 350 cps; un peso molecolare compreso da 5.000 a 50.000 dalton; densità di 0,97; tempo di reticolazione (composto puro) compreso da
20 4 a 8 ore, ad esempio 8 ore; forza tensile maggiore di 100 psi (con un allungamento maggiore di 120); allungamento (composto puro) maggiore di 150; durezza Shore A maggiore di 8.

Ad esempio, una classe di poliuretani aromatico o alifatico a base di
25 polietere o una classe di poliuretani aromatico o alifatico a base di

poliestere testati dalla Richiedente sono scelti tra i poliuretani con viscosità compresa da 600 a 900, ad esempio 700-800 cps; durezza Shore A maggiore di 80; densità ad esempio 1,11; forza tensile di 4,2 Mpa (con allungamento di 50 %), 5,4 Mpa (con allungamento di 100 %) e 10,5 Mpa (con allungamento del 300%) e peso molecolare compreso da 10.000 a 200.000 dalton.

Il metodo per la preparazione del materiale elastomerico, oggetto della presente invenzione, prevede una reazione chimica in soluzione tra un poliuretano ed un polidimetilsilossano (PDMS) funzionalizzato.

Il poliuretano è un polietere uretano o un poliestere uretano.

Preferibilmente, il polidimetilsilossano (PDMS) funzionalizzato è scelto tra i polidimetilsilossani diacetossi silil terminale (contiene quattro gruppi acetossi, due gruppi acetossi per ciascuna estremità della catena).

Detto polidimetilsilossano è in soluzione in presenza di un solvente quale tetraidrofurano/diossano.

Vantaggiosamente, prima di procedere con la reazione di sintesi detto primo componente, detto secondo componente ed anche il solvente sono purificati.

I solventi impiegati nel procedimento, oggetto della presente invenzione, sono miscele di solventi ottenute da una combinazione di tetraidrofurano e diossano. I solventi sono separatamente distillati attraverso l'impiego di un rotavapor (rotating evaporator).

Vantaggiosamente, il materiale poliuretanico è purificato, (ad esempio sino a quaranta cicli di purificazione, preferibilmente trenta cicli) in un

estrattore del tipo soxhlet con una soluzione 1 : 1 (V / V) di acetone e metanolo. Per condurre la reazione di sintesi le condizioni di reazione quali temperatura, tempo e grado di umidità, presenti nell'ambiente di reazione, sono controllate.

5 Allo scopo di avere una efficiente interazione tra i reagenti (componenti) è necessario realizzare la reazione ad una temperatura inferiore a 100°C. Preferibilmente comprese da 60 a 90°C e in condizione di agitazione senza perdita di volume nel reattore dovuta alla evaporazione del solvente.

10 Per limitare la perdita di volume nel reattore viene introdotto un mezzo di reazione. Detto mezzo di reazione è scelto tra una miscela di solventi quali tetraidrofurano/diossano 1 :1 (V / V).

Detto mezzo di reazione (miscela di solventi tetraidrofurano/diossano 1:1 (V / V)) ha una temperatura di ebollizione inferiore a 95°C.

15 Una temperatura inferiore a 95°C consente di realizzare la reazione di sintesi ad una temperatura compresa da 60 a 90°C; vantaggiosamente da 78°C a 88°C, con una minima perdita di solvente durante la reazione. La reazione tra poliuretano e polidimetilsilossano, è stata realizzata impiegando un reattore, preferibilmente, un reattore a tre colli
20 munito di un mantello riscaldante, un condensatore di acqua, un agitatore magnetico ed un impianto per garantire un flusso di azoto nella reazione ad evitare l'assorbimento di umidità da parte dei reagenti (detto primo e secondo componente).

Preferibilmente, la reazione viene svolta in un tempo compreso da una
25 a dodici ore, preferibilmente da quattro a sei ore; ad una temperatura

compresa da 78 a 88, vantaggiosamente ad una temperatura compresa da 80 a 84, per esempio 82°C.

Vantaggiosamente, la quantità in peso di polidimetilsilossano funzionalizzato nell'ambiente di reazione può variare in funzione delle
5 caratteristiche che si desidera ottenere nel materiale elastomerico.

Preferibilmente, la quantità di polidimetilsilossano è compresa da 20 a 60% in peso; ancora più preferibilmente da 20 a 40% in peso; vantaggiosamente da 30 a 40 % in peso.

Probabilmente la reazione di sintesi del materiale elastomerico avviene
10 in due fasi.

In pratica, le particolari condizioni di reazione presenti nel reattore, ad esempio a tre colli (temperatura, agitazione ed ambiente di azoto per evitare la presenza di umidità) sono tali che il polidimetilsilossano funzionalizzato reagisce con gli atomi di idrogeno delle porzioni
15 uretaniche presenti nella catena del poliuretano. La formazione di legami chimici genera una reticolazione. In pratica, due gruppi acetossi presenti nel polidimetilsilossano si legano a ponte tra due backbone (due catene uretaniche) come riportato in figura 1.

La figura 1 mostra la reticolazione che si viene a creare nella catena
20 poliuretanica attraverso la formazione del legame con le funzioni tetraacetossi presenti nei polidimetilsilossano tetrafunzionalizzato.

Successivamente, durante la polimerizzazione del materiale (mediante la tecnica casting o spraying) la quantità rimanente di polidimetilsilossano tetraacetossi funzionalizzato, in presenza di umidità
25 atmosferica o acqua, reagisce e produce una reazione di

condensazione. La reazione di condensazione trasforma il "prepolimero" siliconico in un polimero a più alto peso molecolare (materiale elastomerico).

Il sotto prodotto della reazione è acido acetico ottenuto dal meccanismo di reazione e dalla formazione della reticolazione del polidimetilsilossano come schematizzato in figura 2 e 3.

La figura 2 rappresenta il meccanismo di reticolazione del polidimetilsilossano tetraacetossi funzionalizzato

La figura 3 rappresenta la formazione di una rete (reticolazione di legami chimici) tridimensionale dovuti alla presenza del polidimetilsilossano tetraacetossi funzionalizzato.

Successivamente, una volta terminata la sintesi, il materiale elastomerico preparato con il metodo sopra descritto è filtrato per eliminare i residui di detto primo e secondo componente che non hanno reagito. Il materiale elastomerico è conservato a basse temperature fino all'uso per la preparazione di semilavorati a film contenenti differenti percentuali di silicone.

Prove di caratterizzazione

Il materiale elastomerico, oggetto della presente invenzione, preparato come sopra riportato è stato sottoposto ad una serie di prove di caratterizzazione.

Un campione di film è stato caratterizzato mediante le osservazioni al microscopio e attraverso un'analisi termica (DSC) (differential scanning calorimeter).

L'analisi DSC consente di misurare la temperatura di: transizione

vetrosa (Tg), cristallizzazione e la temperatura del punto di fusione (melting point temperature).

Queste informazioni sono state ottenute sottoponendo il materiale a differenti cicli termici.

5 Questi parametri di caratterizzazione del materiale sono necessari per identificare le proprietà del materiale elastomerico, oggetto della presente invenzione. In funzione delle proprietà il materiale elastomerico viene impiegato per la preparazione di sostituti valvolari e condotti vascolari.

10 Per pronto riferimento viene riportato un'analisi DSC del polidimetilsilossano (PDMS) allo stato puro vedi Figura 4.

Il picco caratteristico del polidimetilsilossano allo stato puro è mostrato in figura 4.

15 La figura 5 mostra il comportamento del materiale, oggetto della presente invenzione, contenente il 20% in peso di PDMS a confronto con un materiale noto quale Cardiothane® 51 (poliuretano commerciale) il quale contiene in miscela (non reticolata) PDMS al 10% in peso non chimicamente reticolato e suscettibile di essere rilasciata. Figura 5 mostra uno spettro DSC di Cardiothane® 51 e il materiale
20 elastomerico della presente invenzione ottenuto da poliuretano aromatico (PU) e un polidimetilsilossano funzionalizzato (PDMS) al 20% in peso.

25 La figura 6 rappresenta una prova comparativa tra: un poliuretano (PU) denominato Estane, un materiale Cardiothane® 51 (miscela tra un poliuretano (PU) ed un polidimetilsilossano PDMS) ed il materiale

elastomerico, oggetto della presente invenzione, ottenuto dalla sintesi tra poliuretano aromatico e 20% in peso di polimetilsilossano funzionalizzato.

Analizzando le curve DSC di figura 6 è possibile notare i caratteristici
5 picchi del PDMS a temperatura circa di -45°C i quali sono associati con la cristallizzazione del materiale.

Il grafico DSC del poliuretano (Estane), materiale noto come un polimero amorfo non presenta picchi di cristallizzazione in tutto l'intervallo di temperatura da noi investigato (figura 6). Perciò l'area del
10 picco di fusione del PDMS rappresenta una impronta digitale (finger print) a determinare la quantità di polidimetilsilossano in forma libera (non chimicamente legato) presente nel materiale oggetto della presente invenzione.

Come è possibile notare dalla figura 5 il picco di PDMS nel
15 Cardiothane® 51 (il quale contiene meno del 10% di PDMS non legato) è circa tre volte maggiore del picco ottenuto con il materiale oggetto della presente invenzione contenente il 20% di PDMS chimicamente reticolato.

Questo dato significa che nel materiale, oggetto della presente
20 invenzione il PDMS è legato chimicamente con il poliuretano in quantità maggiore rispetto al PDMS nel Cardiothane® 51. Per questo motivo la quantità di PDMS che può essere cristallizzato nel materiale è minore e la quantità di PDMS che rimane libera nel materiale è minore.

Il materiale elastomerico, oggetto della presente invenzione, è stato
25 anche valutato e caratterizzato attraverso una spettroscopia a infrarossi

del tipo ATR-FTIR (Attenuated Total Replectance Fourier Transform Infrated).

In pratica, in materiale oggetto della presente invenzione viene irradiato attraverso un fascio IR ad una determinata lunghezza d'onda compresa
5 da 4000 a 650 cm^{-1} . Il fascio di radiazione è riflesso da un cristallo in diamante avente un alto indice di rifrazione.

E' stato analizzato un film di poliuretano puro (Estane), un film reticolato di polidimetilsilossano tetraacetossi funzionalizzato puro e un film di materiale elastomerico, oggetto della presente invenzione,
10 contenente una concentrazione di PDMS di 10,20, 40,50,60,80 e 100%. I films di materiale sopra citato sono stati realizzati con la tecnica "Casting". Mediante questa tecnica si ottiene un film sottile da una soluzione di polimero diluito.

A temperatura ambiente la miscela di solvente impiegata evapora
15 lentamente perché il tetraidrofurano e il diossano sono molto volatili e, perciò, il polimero può depositare nella forma di un film sottile omogeneo il quale è reticolato attraverso l'umidità atmosferica.

La concentrazione di PDMS presente nel materiale elastomerico risulta essere un valore critico per impartire al materiale finale determinate
20 caratteristiche e proprietà.

Infatti, è possibile osservare due differenti situazioni e comportamenti del materiale.

In un primo caso, il materiale elastomerico contenente da 10 a 40 % in peso di PDMS presenta uno spettro IR (figura 7) nel quale sono
25 evidenziati i caratteristici picchi dei gruppi del poliuretano presenti sulla

superficie del materiale.

In un secondo caso, il materiale elastomerico contenente da 60 a 90 % in peso di PDMS presenta uno spettro IR (figura 8) nel quale sono evidenziati i caratteristici picchi dei gruppi PDMS presenti nel materiale elastomerico.

Da questi studi preliminari risulta che nel materiale elastomerico, oggetto della presente invenzione, la quantità di silicone non reagito (libero) è minima perché la maggior parte del silicone è chimicamente legato con le catene di poliuretano ed è reticolato con le altre molecole di PDMS a formare una rete di PDMS interpenetrante con il poliuretano reticolato. Da un punto di vista teorico il polimero reticolato può essere pensato come una molecola lineare contenente macrocicli aventi varie dimensioni lungo la sua catena.

Questa particolare conformazione strutturale tridimensionale conferisce al materiale elastomerico, oggetto della presente invenzione, proprietà di biocompatibilità, biostabilità, emocompatibilità e proprietà meccaniche superiori rispetto al materiale commerciale simile.

Dalle analisi condotte è emerso che la concentrazione critica è compresa da 30 a 40% in peso di PDMS. Il PDMS rende la superficie del materiale elastomerico in grado di assumere un comportamento di una reale superficie siliconica, e, perciò, utile a confezionare o costruire su misura dispositivi rivestiti col materiale elastomerico oggetto della presente invenzione aventi proprietà superficiali di ottimo contatto al sangue o grafts vascolari di piccolo diametro che saranno sviluppati con questo materiale.

La composizione è ottenuta mediante un procedimento di sintesi in grado di realizzare una rete polimerica interpenetrante.

La particolare struttura (una rete polimerica interpenetrante) presenta le ottime caratteristiche chimico-fisiche del poliuretano unite a quelle di biostabilità ed emocompatibilità del silicone.

Forma un altro oggetto della presente invenzione l'impiego di detto materiale per la realizzazione di condotti vascolari di microdiametro e per il rivestimento (coating) di stent metallici intravascolari e protesi vascolari.

I condotti vascolari di piccolo diametro, "patch" cardiovascolari, foglietti valvolari, foglietti per protesi valvolari possono essere preparati dal materiale elastomero tale e quale.

Alternativamente, si può rivestire le reti addominali preferibilmente in polipropilene (per evitare l'aderenza intestinale) o rivestire protesi in poliestere.

Le protesi valvolari tale e quali ed i rivestimenti di (coating) di stent metallici intravascolari e le protesi vascolari in DACRON ® sono stati valutati dal punto di vista della funzionalità tramite esperimenti sia *in vitro* che *in vivo*.

La composizione oggetto della presente invenzione è stata caratterizzata dal punto di vista fisico mediante prove meccaniche di allungamento e di dilatazione circonferenziale. Queste prove hanno dimostrato che la presenza, nel materiale elastomerico, di una quantità di PDMS funzionalizzato, compresa da 30 a 40 % in peso, ad esempio

40 % in peso, conferisce al materiale stesso proprietà isotropiche.

Per quanto concerne la biocompatibilità sono stati condotti diversi tests per valutare le caratteristiche di tossicità, biostabilità ed emocompatibilità.

5 La composizione è stata testata mediante prove di citotossicità *in vitro* mettendo a contatto diversi tipi cellulari con gli estratti del materiale.

Tre polimeri commerciali, per i quali è nota la non citotossicità, sono stati scelti come materiale di riferimento per confrontare la citotossicità del materiale elastomerico della presente invenzione con percentuale
10 crescente di PDMS silicone (10, 30, 40 e 100 %). I tests sono stati eseguiti in accordo con le norme ISO (10993-5, Tests for citotossicity: *in vitro* method).

Al termine del periodo di esposizione delle cellule agli estratti, la presenza o meno dell'effetto citotossico è stato valutato
15 qualitativamente tramite il test MTT, il test del rosso neutrale e quello di incorporazione del bromo deossiuridina (BrdU).

I risultati della prove di citotossicità *in vitro* ottenuti con il materiale elastomerico, oggetto della presente invenzione, sono confrontate con
20 quelle dei polimeri usati come riferimento e indicano che il nuovo materiale non è tossico.

La non tossicità è stata confermata anche da esperimenti *in vivo* che sono stati eseguiti nell'impianto intramuscolare (muscolo paraventrle del coniglio) di streep del materiale per una settimana (ISO 10993-6 tests for local effects after implantation).

25 La potenziale reazione infiammatoria causata dall'impianto realizzato

con materiale, oggetto della presente invenzione, contenente diverse percentuali di silicone PDMS è stato valutata mediante esperimenti di collocazione di streep del materiale nel muscolo paravertebrale del coniglio per periodi variabili da 8 a 12 mesi.

5 L'analisi istologica (Ematossilina-eosina) ed immuno-istochimica (tramite anticorpi monoclonali diretti contro lo cellule infiammatorie, in particolare i macrofagi) del tessuto circostante il sito di impianto, hanno evidenziato l'assenza di reazione infiammatoria per il materiale oggetto della presente invenzione con percentuale di silicone del 20, 30 e 40
10 % mentre con percentuali sia inferiori che superiori la reazione è stata molto marcata.

La biostabilità è stata valutata tramite l'impianto per sei mesi nella regione dorso-lombale del ratto di streep del materiale sia tal quale, che dopo l'allungamento del 100%. I campioni espantati analizzati con
15 SEM ed FT-IR hanno evidenziato un'assenza di biodegradazione per contenuti di silicone del 30 e 40 rispetto alle percentuali sia maggiore che inferiori. Le protesi vascolari realizzate con la composizione oggetto della presente invenzione sono stata provate in relazione alla emocompatibilità tramite esperimenti di circolazione di sangue umano
20 *in vitro* e di impianto nel modello del "by-pass" dell'arteria carotide della pecora. Durante gli esperimenti in vitro impiegando il materiale elastomerico contenente diverse percentuali di silicone sono stati considerati alcuni parametri riguardanti l'adesione e l'attivazione piastrinica. I risultati hanno indicato che il materiale elastomerico
25 contenente da 30 a 40 % di silicone come il meno trombogenico.

Questo materiale elastomerico è stato scelto per i successivi impianti *in vivo*.

Ad oggi sono stati ottenuti ottimi risultati con protesi vascolari ancora pervie dopo dieci e dodici mesi dall'impianto.

5 Inoltre, si è osservato in alcune protesi espantate una endotelializzazione del materiale già dopo venti giorni dall'impianto. Questa è una caratteristica peculiare che non si verifica con gli altri materiali attualmente in commercio.

10 Per quanto concerne la preparazione di stent metallici endovascolari, è stato realizzato un coating completo dello spessore di circa 6 micron con il materiale oggetto della presente invenzione che ricopre interamente i filamenti sia all'interno che all'esterno.

Il coating è stato osservato tramite SEM utilizzando sia l'analisi morfologica che la microanalisi.

15 Dati i buoni risultati di emocompatibilità ottenuti con le protesi è stato scelto il materiale oggetto della presente invenzione, un condensato da 30 a 40 % in peso di silicone per il coating degli stent che sono stati impiantati tramite angioplastica nell'arteria femorale della pecora per una settimana.

20 Al momento dell'espanto gli stent sono risultati privi di formazioni trombotiche mantenendo quindi il vaso sanguigno completamente pervio.

Nel materiale elastomerico, oggetto della presente invenzione, il silicone PDMS è compreso tra il 20 ed il 40 % in peso.

25 Una concentrazione di polidimetilsilossano compresa da 20 a 40 % in

peso garantisce un basso danneggiamento cellulare, una bassa reazione infiammatoria ed una maggiore stabilità. Al contrario, una concentrazione di polidimetilsilossano troppo elevata; ad esempio maggiore di 60 % in peso, provoca un danneggiamento cellulare.

- 5 In pratica, dalle indagini condotte sul materiale elastomerico, oggetto della presente invenzione, il silicone PDMS ha un effetto protettivo nei confronti del poliuretano tale da proteggere il poliuretano dalla biodegradazione.

RIVENDICAZIONI

1. Un procedimento per la preparazione di un materiale elastomerico comprendente una fase in cui un poliuretano è fatto reagire con un polidialchilsilossano in presenza di un solvente ad una temperatura inferiore a 100 °C.
2. Il procedimento secondo la rivendicazione 1, in cui la reazione è condotta in assenza di ossigeno.
3. Il procedimento secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui la reazione è condotta in ambiente di azoto.
4. Il procedimento secondo una delle rivendicazioni precedenti, in cui la reazione è condotta per un tempo compreso da 1 a 12 ore.
5. Il procedimento secondo una delle rivendicazioni precedenti in cui, il poliuretano è scelto tra un polietere-uretano ed poliestere-uretano.
6. Il procedimento secondo una delle rivendicazioni precedenti in cui, il polidialchilsilossano è scelto tra i polidimetilsilossani.
7. Il procedimento secondo una delle rivendicazioni precedenti in cui il polidimetilsilossano è un polidimetilsilossano contenente da uno a quattro gruppi acetossi terminali.
8. Il procedimento secondo una delle rivendicazioni precedenti in cui, il polidimetilsilossano è un polidimetilsilossano con quattro gruppi acetossi terminali.
9. Un materiale elastomerico ottenuto da un procedimento secondo una o più delle rivendicazioni da 1 a 8.
10. Uso del materiale secondo la rivendicazione 9, per la preparazione di condotti valvolari, protesi valvolari, "patch" cardiovascolari, foglietti

per protesi valvolari.

11. Uso del materiale secondo la rivendicazione 9, per la preparazione di un rivestimento di stent metallici, protesi vascolari in poliestere e reti addominali in polipropilene.

RIASSUNTO

La maggior parte dei pazienti affetti da malattia vascolare aterosclerotica periferica e/o da patologie cardiache come l'ischemia coronarica necessita di condotti vascolari sostitutivi per ristabilire la continuità vascolare o di sostituti valvolari per ripristinare la funzione valvolare cardiaca.

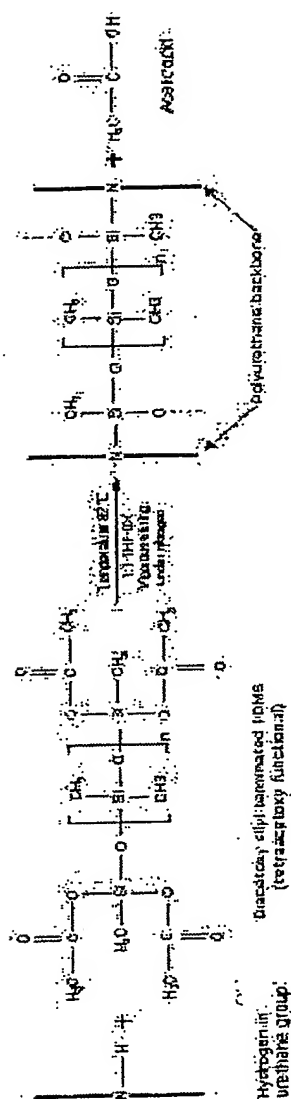


FIG. 1

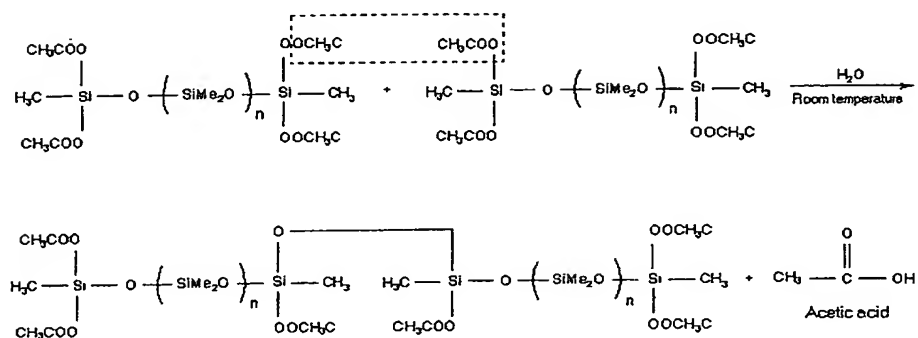
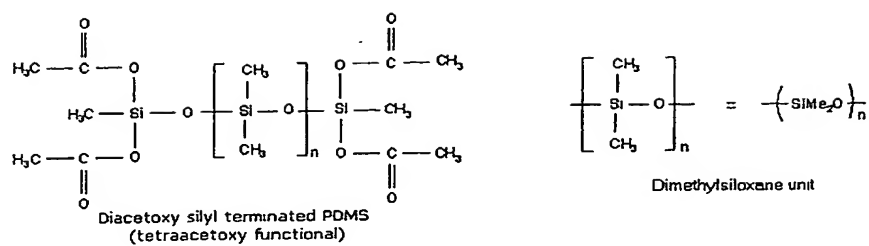


FIG. 2

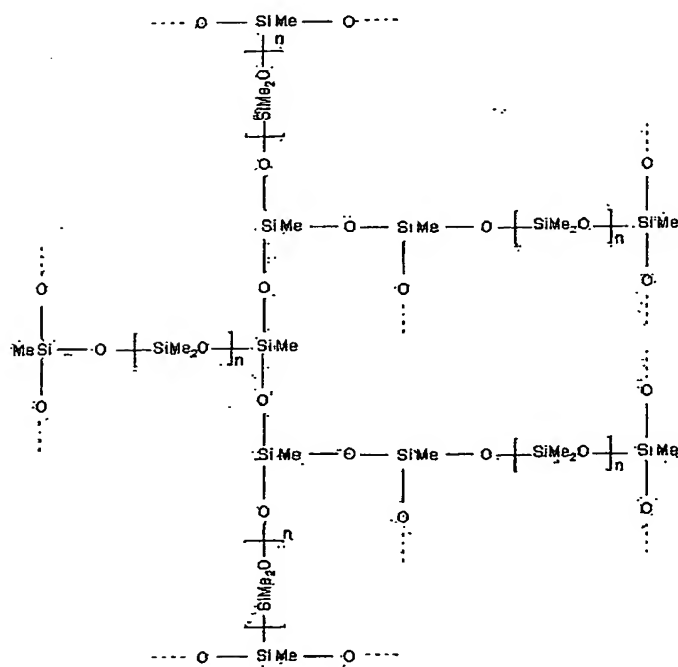


FIG. 3

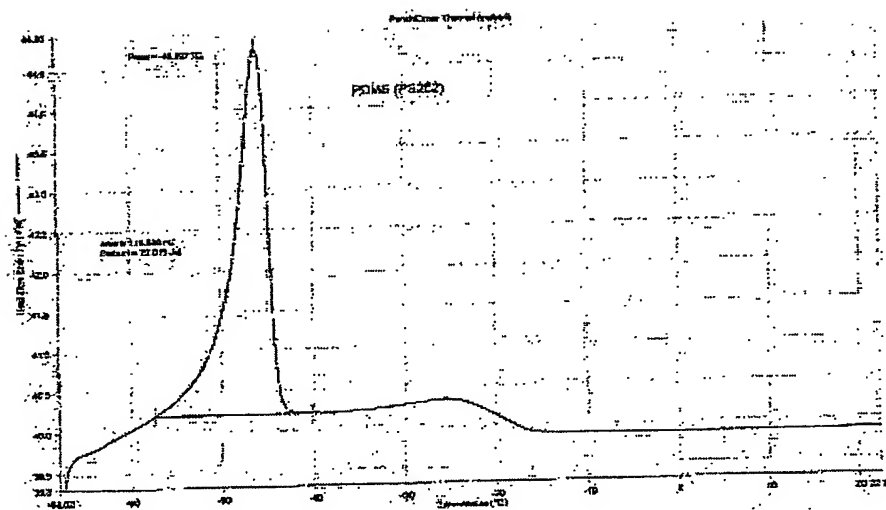


FIG.4

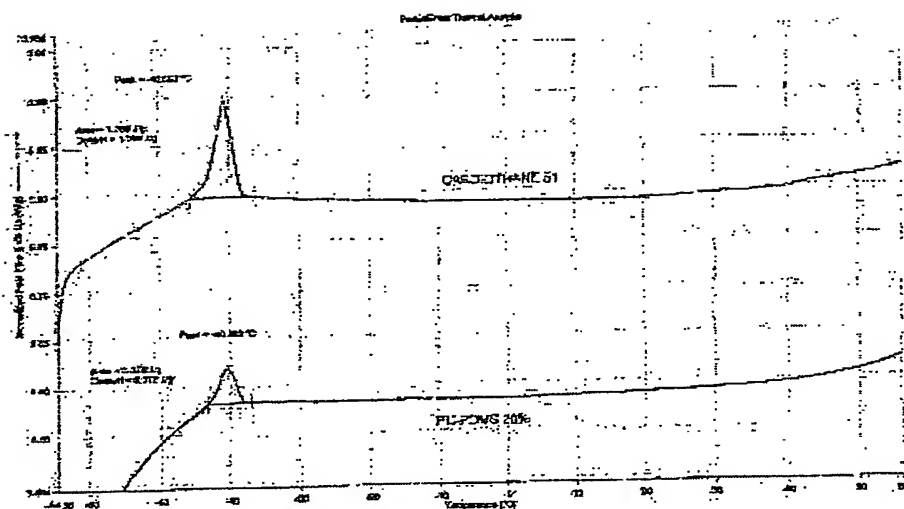


FIG. 5

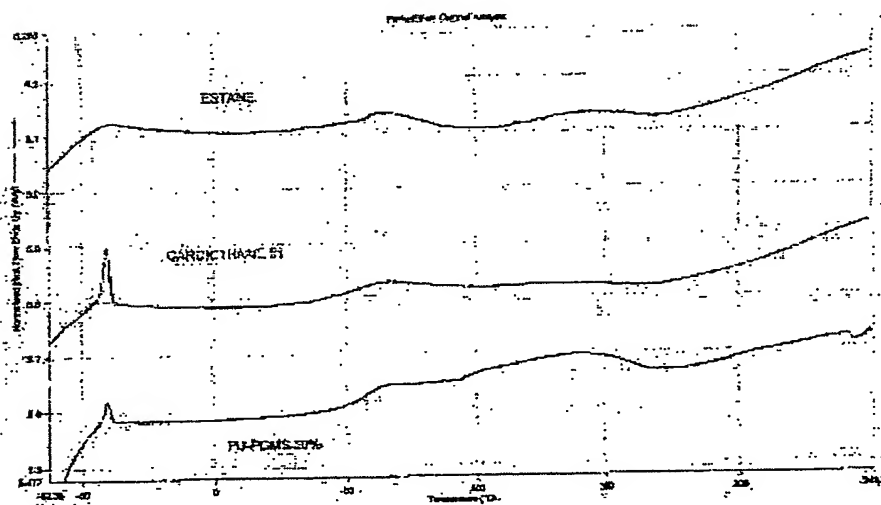


FIG. 6

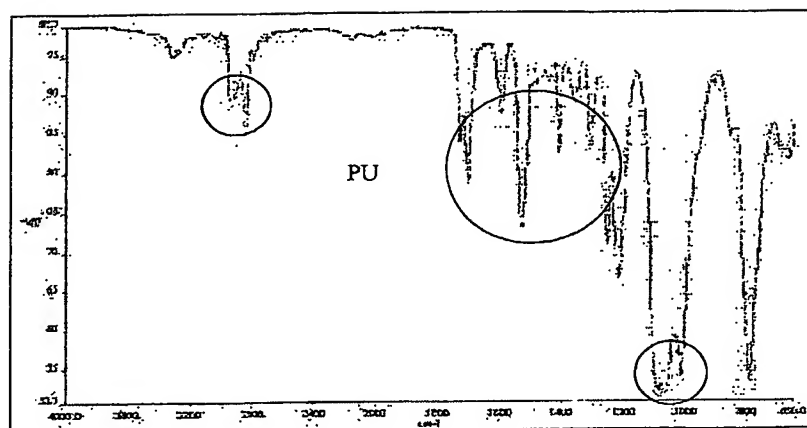


FIG. 7

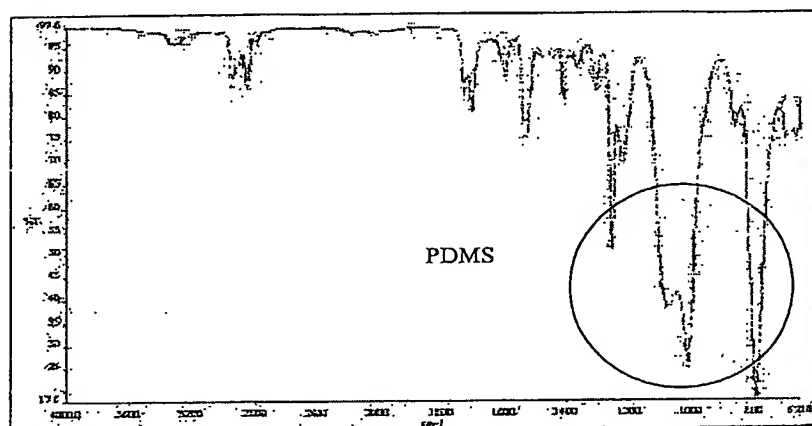


FIG.8

